

Gestační diabetes a možnosti jeho léčby

O. Krystyník, D. Goldmannová, J. Schovánek, L. Cibičková, J. Spurná, D. Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Gestační diabetes mellitus (GDM) představuje přechodnou poruchu metabolismu glukózy různého stupně, která se zpravidla rozvíjí ve druhé polovině těhotenství. Je spojen s rozvojem časných perinatálních komplikací, které významným způsobem ovlivňují zdraví těhotné ženy a plodu. Zvyšuje navíc riziko rozvoje diabetu a metabolického syndromu v pozdějším období života ženy i dítěte. Diagnostika GDM je založena na stanovení lačné glykemie a glykemie po zátěži glukózou během orálního glukózového tolerančního testu. U většiny těhotných žen s GDM je dosaženo optimální metabolické kompenzace kontrolovanou stravou a pohybovou aktivitou. V případě selhání nefarmakologického přístupu máme možnost využít léčbu pomocí inzulínu a/nebo metforminu.

Klíčová slova

gestační diabetes mellitus – těhotenství – léčba – inzulín – metformin

Gestational diabetes mellitus and possibilities for its treatment

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a transient type of glucose intolerance of any degree that usually develops in the latter half of pregnancy. GDM has been associated with short-term adverse perinatal outcomes. Moreover, there is also an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus in the women and their children in the long-term perspective. GDM diagnosis is based on the evaluation of the fasting plasma glucose levels as well as the postprandial plasma glucose levels following a glucose challenge during the oral glucose tolerance test. In most pregnant women with GDM, the disorder is managed effectively with dietary counseling and exercise. When the lifestyle modification fails to achieve the optimal glycaemic control, insulin injection therapy and/or metformin should be considered.

Key words

gestational diabetes mellitus – pregnancy – therapy – insulin – metformin

Těhotenství jako diabetogenní stav

Těhotenství je charakterizováno celou řadou fyziologických změn, které zajišťují potřebné podmínky pro správný růst a vývoj plodu. Na počátku těhotenství převažují v energetickém metabolismu matky procesy anabolické, jejichž hlavním cílem je budování dostatečných energetických zásob pro růst plodu v pozdějších fázích jeho vývoje. Toto období je proto typické zvýšenou citlivostí tkání k účinkům inzulínu a postupným nárůstem objemu tukové tkáně těhotné ženy [1]. S koncem prvního trimestru se postupně začíná rozvíjet inzulínová rezistence svalové a tukové tkáně, která dosahuje svého vrcholu v průběhu třetího trimestru [1,2]. Vlivem lipolytických změn se snižuje objem tukové tkáně a zvyšuje se nabídka volných mastných kyselin, které se pro mateřský organizmus nově stávají hlavním zdrojem energie. Inzulínová rezistence dále zvyšuje nabídku glukózy, která je placentou přeměrována k vyvíjejícímu se plodu v odpovědi na zvýšené energetické nároky růstu v druhé polovině těhotenství [3,4]. Řízení těchto procesů se zdá být

z větší části hormonálně závislé, neboť dochází k významným změnám v aktivitě celé řady hormonů s prokázáním vlivem na tvorbu nebo účinek inzulínu (estrogeny, progesteron, kortizol, prolaktin, růstový hormon, lidský placentární laktogen) [3]. S ohledem na výše uvedené změny lze o těhotenství hovořit jako o diabetogenním stavu. Za fyziologických okolností se však hyperglykemie, resp. diabetes u matky nerozvíjí. Vysvětlení můžeme hledat v adaptačních změnách B buněk pankreatu. Ty jsou schopny dostatečně zvýšit produkci inzulínu, a tím vyrovnat stav inzulínové rezistence charakteristický pro druhou polovinu těhotenství. Pokud se však rovnováha mezi sekrecí inzulínu a rezistencí k jeho působení nepodaří vytvořit, dochází k rozvoji poruchy glukózové tolerance různého stupně [3]. Mohlo by se tedy zdát, že klíčovým faktorem pro rozvoj poruchy metabolismu glukózy během těhotenství je selhání sekrece B buněk pankreatu. Jsou však popsány případy žen s těhotenskou hyperglykemií a dominantní poruchou inzulínové senzitivity nebo také s různou mírou kombinace

obou předchozích odchylek [5]. Jak porucha sekrece inzulínu, tak i porucha inzulínové citlivosti nejsou výlučně vázány na období těhotenství. Mohou se v určité formě vyskytovat jak před jeho začátkem, tak i po jeho ukončení. U predisponovaných žen může těhotenství přispět k první klinické manifestaci těchto odchylek. Touto predispozicí je např. klinicky vyjádřená inzulínová rezistence před otěhotněním (nadváha, obezita, dyslipidemie, arteriální hypertenze, syndrom polycystických ovaríí). Mezi další rizikové faktory pro rozvoj poruchy metabolismu glukózy v těhotenství řadíme sedavý způsob života, stravu s vysokým glykemickým indexem a nízkým obsahem vlákniny, vyšší věk matky, vícečetné těhotenství, rodinnou anamnézu prediabetu/diabetu nebo nízkou/vysokou porodní hmotnost dětí z předchozích těhotenství [4].

Hyperglykemie a těhotenské komplikace

Zvýšená koncentrace glukózy v mateřském organizmu je spojena s celou řadou závaž-

Tab. 1. Klasifikace diabetu v těhotenství.

Pregestační DM	Zjevný DM	GDM
diagnóza DM stanovena na základě kritérií pro všeobecnou populaci před těhotenstvím	diagnóza DM stanovena na základě kritérií pro všeobecnou populaci poprvé během těhotenství	diagnóza stanovena na základě screeningového vyšetření GDM poprvé během těhotenství

DM – diabetes mellitus; GDM – gestační diabetes mellitus

Tab. 2. Diagnostická kritéria gestačního diabetu [10].

I. trimestr těhotenství	24.– 28. týden těhotenství
glykemie nalačno opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l	glykemie nalačno opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l glykemie v 60. min oGTT $\geq 10,0$ mmol/l glykemie ve 120. min oGTT $\geq 8,5$ mmol/l

oGTT – orální glukózový toleranční test

ných těhotenských komplikací postihujících matku i plod. Nejvíce zkušeností s dopadem hyperglykemie na vývoj plodu pochází z pozorování žen, které jsou pro diabetes mellitus (především 1. typu) léčeny již v období před těhotenstvím. Zvýšená koncentrace glukózy v období koncepcie a časně gravidity může negativně ovlivnit organogenezi a je spojena s vyšším rizikem strukturálních vývojových vad plodu [6]. Vlivem hyperglykemie se v dalším vývoji objevují typické strukturální a funkční změny označované jako tzv. diabetická fetopatie. Předpokládá se, že zvýšená nabídka glukózy vede u plodu k reaktivní hypertrofii ostrůvkových buněk pankreatu a hyperinzulinemii. Ta následně zvyšuje utilizaci glukózy ve fetálních tkáních [7]. Nejzřetelnějším klinickým projevem je pak urychlení růstu plodu a jeho vysoká hmotnost, tzv. makrosomie. Hyperglykemie v těhotenství je dále spojena s vyšším rizikem závažných mateřských komplikací (gestační hypertenze a preeklampsie, předčasný porod, porodní poranění) [8].

Relativně dlouho nebylo zcela jasné, zda jsou rizika těhotenských komplikací spojena také s hodnotami glykemií, které nedosahují hodnot diagnostických pro diabetes. Přelomová zjištění přinesla až prospektivní, multicentrická studie HAPO, jejíž výsledky byly uveřejněny v roce 2008. Studie prokázala silnou asociaci mezi hodnotami glykemie pod diagnostickou úrovní diabetu a sledovanými perinatálními komplikacemi [9]. Významným zjištěním bylo také to, že vztah narůstající glykemie a komplikací má téměř lineární charakter a je patrný již na úrovni glykemií, které byly do té doby považovány za fyziologické.

Z výsledků studie nebylo možné jednoznačně určit hodnotu glykemie, která by byla spojena s výraznějším nárůstem sledovaných rizik, a stala by se tak možným diagnostickým kritériem pro gestační diabetes [9].

Gestační diabetes mellitus

V současné době používáme termín gestační diabetes mellitus (GDM) pro přechodnou poruchu metabolismu glukózy různého stupně, která je poprvé odhalena během těhotenství [8,10]. K manifestaci zpravidla dochází ve II. a III. trimestru těhotenství, kde je vliv patofyziologických změn na metabolismus glukózy nejvýznamnější. Během šestinedělí se pak metabolické poměry normalizují, a proto tato porucha po porodu mizí.

Pokud je však během těhotenství zaznamenána hyperglykemie, která svou výší splňuje diagnostická kritéria diabetu platná pro všeobecnou populaci (lačná glykemie $\geq 7,0$ mmol/l a/nebo glykemie ve 120. min orálního glukózového tolerančního test (oGTT) $\geq 11,1$ mmol/l), jedná se o tzv. zjevný diabetes mellitus. (tab. 1). Takto vzniklá porucha pak zpravidla přetrvává i po porodu [10].

Diagnostika a screening gestačního diabetu

Způsob, jakým je prováděn screening a diagnostika gestačního diabetu, se ve světě značně liší. Z historického pohledu bylo smyslem diagnózy gestačního diabetu odhalit těhotné ženy, které mají vysoké riziko přechodu gestačního diabetu do zjevného diabetu po porodu [11]. Od prezentování výsledků studie HAPO se však účel screeningu mění.

Diagnóza GDM je nyní spojena s rizikem perinatálních komplikací probíhajícího těhotenství [8]. Vzhledem k tomu, že není možné stanovit jednoznačnou hodnotu glykemie, od které dochází k nárůstu rizika těhotenských komplikací, bylo nutné vytvořit diagnostická kritéria na základě mezinárodního konsenzu. Nová diagnostická kritéria, která vychází z výsledků studie HAPO, byla navržena tak, aby odhalila ženy s přibližně dvojnásobným rizikem komplikací [8]. Doposud se nepodařilo navrhnout změnu v posuzování GDM prosadit celosvětově, a tak stále můžeme nacházet rozdíly jak ve způsobu provádění screeningu, tak i v použitých diagnostických kritériích. V ČR jsou nová kritéria diagnostiky GDM zohledněna od roku 2015 a současně platná doporučení screeningu GDM vyjadřují jednotný postoj napříč odbornými společnostmi, které se na zdravotní péči těhotných žen s GDM v naší zemi podílejí [10].

Screeningové vyšetření gestačního diabetu provádíme u všech těhotných žen ve dvou fázích. Vlastní testování probíhá formou odběru žilní krve a stanovením lačné glykemie a popřípadě glykemií v 60. a 120. min oGTT. První fáze screeningu je prováděna na počátku těhotenství (zpravidla I. trimestr), kdy je vyšetřena lačná glykemie. Jedním z cílů této fáze je rovněž odhalit zjevný DM na počátku těhotenství (lačná glykemie $\geq 7,0$ mmol/l), a zabránit tak negativním dopadům hyperglykemie v kritickém období organogeneze. Diagnóza GDM je v této fázi potvrzena opakovaným nálezem lačné glykemie $\geq 5,1$ mmol/l. V případě nejasného nálezu (první stanovení $\geq 5,1$ mmol/l a kontrolní vyšetření $< 5,1$ mmol/l) je doporučeno provedení oGTT již v této fázi. Pokud je v I. trimestru screening GDM negativní, provádíme druhou fázi vyšetření mezi 24. a 28. týdnem těhotenství. K vyšetření používáme orální glukózový toleranční test (oGTT) se 75 g glukózy a stanovením glykemie nalačno, v 60. a ve 120. min testu. Hodnoty diagnostické pro gestační diabetes uvádí tab. 2 [10].

Léčba gestačního diabetu

Léčbou GDM se v obecné rovině snažíme zajistit potřebné podmínky pro přirozený a nekomplikovaný vývoj těhotenství jak z pohledu matky, tak i plodu. V užším slova smyslu jde především o snížení rizika časných mateřských a novorozeneckých komplikací, které jsou spjaty s neléčenou hyperglykemií. Základním stavebním kamenem léčby GDM zůstává kontrola stravování a přiměřená pohybová aktivita.

Nefarmakologickým přístupem lze dosáhnout uspokojivých výsledků až v 85 % případů [12]. Pokud však tímto způsobem nedojde k naplnění léčebných cílů, pak je nutné zahájit léčbu farmakologickou. Bylo prokázáno, že aktivním přístupem k léčbě GDM lze dosáhnout snížení rizika závažných perinatologických komplikací, které především souvisejí s makrosomií plodu [13–15].

Dietní a režimová opatření

Smyslem kontrolované stravy je především zajistit dostatečnou a kvalitní výživu pro těhotnou ženu při současném omezení hyperglykemie v období po jídle (postprandiální hyperglykemie). V současné době však neexistuje jednotný mezinárodní konsenzus, který by upravoval optimální složení této diety. Charakter a složení stravy je tak nutné individualizovat s ohledem na počáteční hmotnost a BMI těhotných žen, dynamiku hmotnostního přírůstku a vývoj glykemických křivek [10]. Z historického hlediska byla dietní opatření směřována k celkové redukci obsahu sacharidů ve snaze snížit nárůst pojídlové glykemie. Zdá se však, že příznivějších klinických výsledků lze na rozdíl od nízkosacharidové diety dosáhnout zařazením polysacharidů, vlákniny a redukcí celkového glykemického indexu stravy. Taková dieta má prokazatelný vliv na hodnoty pojídlových glykemií, úpravu inzulínové rezistence a snížení akumulace tukové tkáně plodu [16]. Současně je také spojena s nižší frekvencí inzulínové léčby a nižší porodní hmotností dětí [17].

Pravidelná a přiměřená fyzická aktivita patří mezi základní doporučení, která jsou s těhotnou ženou rozebírána při úvodních edukacích. Podobně jako u dietních opatření tak i v případě pohybové aktivity chybí klinickými studiemi podpořená všeobecná doporučení, která by upravovala frekvenci, míru intenzity a druh vhodné fyzické zátěže. Předpokládá se však, že podobně jako v případě diabetu 2. typu zlepšuje fyzická aktivita žen s GDM citlivost tkání k inzulínu, pomáhá s optimalizací glykemických profilů a hmotnostních přírůstků [18]. Pokud tedy není s ohledem na průběh těhotenství překážka, je vhodné zapojit denně středně intenzivní zátěž v trvání alespoň 30 min, např. ve formě chůze [10].

Farmakologická léčba GDM

K zahájení farmakologické léčby GDM zpravidla přistupujeme v případech, kde nejsme

schopni pomoci režimových a dietních opatření dosáhnout vytyčených cílů léčby. Z klinického pohledu je indikací k zahájení léčby opakovaný výskyt glykemií nad doporučené pásmo (tab. 3). Je však potřebné posoudit další okolnosti probíhajícího těhotenství jako míru spolupráce pacientky, fázi těhotenství a také dynamiku růstu plodu [10]. Častěji je zahajována léčba u žen, kterým je gestační diabetes diagnostikován na základně vyšší lačné glykemie [19]. Podobně jako v případě léčby diabetu 2. typu využíváme i v léčbě GDM inzulín a/nebo perorální antidiabetickou léčbu (metformin). Při volbě jednotlivých možností farmakologické léčby zohledňujeme hypoglykemizující efekt, vliv na váhový přírůstek ženy, ale také riziko hypoglykemie, toleranci léčby a potenciální vliv na vývoj plodu.

Inzulín

Až do počátku tohoto století byl v léčbě GDM téměř výhradně využíván inzulín. Důvodem jeho dominantního postavení je dobrá efektivita při kontrole glykemií a také nízké riziko poškození plodu při jeho zanedbatelném transplacentárním přenosu. Nevýhodou je nutnost injekční aplikace, která je rovněž spojena s potřebou opakované edukace a je značně závislá na dobré spolupráci pacientky. Podávání inzulínu je spojeno s vyšším rizikem hypoglykemie a v některých studiích i s vyšším váhovým přírůstkem těhotných žen [20]. Inzulín lze během těhotenství podávat jak v režimech konvenčních, tak i intenzifikovaných. Využívány jsou jak klasické humánní inzulíny, tak inzulínová analoga.

Perorální antidiabetická léčba

S ohledem na podobný patofyziologický podklad GDM a DM 2. typu by se využití perorálních antidiabetik zdálo logické. Základní podmínkou pro možné zařazení perorálních přípravků do léčebných schémat je především jejich bezpečnost. Většina preparátů totiž přechází placentární bariérou, a je tedy nutné posoudit možné časné i pozdní následky expozice plodu. Bezpečností informace lze získat prakticky výhradně formou analýzy případů, kdy došlo k náhodnému vystavení těhotné ženy posuzovanému léku v úvodní fázi těhotenství.

Nejvíce zkušeností je celosvětově s podáváním metforminu. Existuje dostatečné množství důkazů z observačních a randomizovaných studií o dobré účinnosti a dostatečné krátkodobé bezpečnosti metforminu v léčbě

Tab. 3. Cílové hodnoty glykemie při léčbě gestačního diabetu [10].

glykemie nalačno	< 5,3 mmol/l
glykemie 1 hod po jídle	< 7,8 mmol/l
glykemie 2 hod po jídle	< 6,7 mmol/l

žen s gestačním diabetem [20–22]. Výhodou oproti léčbě inzulínem je perorální forma podání, dobrá tolerance a v neposlední řadě i nižší náklady léčby. Při léčbě metforminem lze dosáhnout nižších váhových přírůstků a rovněž sníženého rizika novorozenecké hypoglykemie [20,23]. Na druhou stranu je však nutné uvést, že v případě vyšších glykemií tato léčba častěji selhává a je pak nutné přikročit k zahájení inzulínoterapie [20]. Relativní indikace k nasazení metforminu jsou především nedostatečná kontrola GDM při nefarmakologickém přístupu a mírnější hyperglykemie, dále pak všechny situace, kde nelze využít inzulín. Ke zvážení je také přidání metforminu ke stávající léčbě inzulínem v případě nutnosti podávání vysokých celkových denních dávek inzulínu nebo při excesivním nárůstu tělesné hmotnosti těhotné ženy [23]. Za prediktory možného selhání léčby metforminem se pak považuje vyšší BMI v období raného těhotenství spolu s vyšší hodnotou glykemie v glykemických profilech [23]. Samozřejmostí je posouzení přítomnosti kterékoli z obecně známých kontraindikací pro podání metforminu. Léčbu ukončujeme 48 hod před plánovaným císařským řezem nebo v den spontánního porodu. Podávání metforminu v období laktace je zakázáno [10]. Metformin volně přestupuje placentární bariéru, a proto je jeho účinku vystaven plod. Z provedených studií vyplývá, že metformin nemá teratogenní potenciál. Je však nutné pečlivě posoudit možné pozdní projevy při změnách fetálního programování během prenatalního vývoje [23].

Závěr

Druhá polovina těhotenství je charakterizována výrazným nárůstem inzulínové rezistence. Při selhání kompenzačních mechanismů se může u predisponovaných žen manifestovat porucha metabolismu glukózy. Její nejčastější formou představuje GDM. Je spojen s rizikem časných, potenciálně závažných perinatálních komplikací pro matku a plod. Přítomnost poruchy metabolismu glukózy v těho-

tenství je dále spojena s vyšším rizikem rozvoje diabetu a metabolického syndromu v pozdějším období života ženy i dítěte. Kontrolovaná strava a pohybová aktivita představují základem léčebný přístup, kterým lze u většiny žen zajistit dostatečnou metabolickou kontrolu, a tím i snížit rizika časných komplikací. V případě selhání nefarmakologického přístupu máme možnost využít léčbu pomocí inzulínu a/nebo metforminu.

Vzniklo za podpory AZV NV18-01-00139, MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Literatura

- Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB et al. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 156–165. doi: 10.1016/S0002-9378(98)70267-4.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(4): 903–916. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70662-9.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19(4): 259–270. doi: 10.1002/dmrr.390.
- Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(9): 899–909. doi: 10.1007/s40618-016-0607-5.
- Powe CE, Allard C, Battista MC et al. Heterogeneous contribution of insulin sensitivity and secretion defects to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 1052–1055. doi: 10.2337/dc15-2672.
- Freinkel N. Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Horm Metab Res* 1988; 20(8): 463–475. doi: 10.1055/s-2007-1010861.
- Pedersen J. Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nord Med* 1952; 47(30): 1049.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676–682. doi: 10.2337/dc09-1848.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
- Gestační diabetes mellitus. Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče 2017. Dostupné na: www.diab.cz/dokumenty/DP_GDM_2017.pdf.
- McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G et al. Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(2): 194–205. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.022.
- American Diabetes Association. 13. management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S137–S143. doi: 10.2337/dc18-S013.
- Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1339–1348. doi: 10.1056/NEJMoa0902430.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477–2486. doi: 10.1056/NEJMoa042973.
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013; 159(2): 123–129. doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661.
- Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes Care* 2016; 39(1): 39–42. doi: 10.2337/dc15-0515.
- Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3345–3355. doi: 10.2337/dc14-1530.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2009; 2: 73–82. doi: 10.1056/NEJM199511093331909.
- Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S et al. Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(15): 1526–1530. doi: 10.3109/14767058.2013.863866.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W et al. The MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2003–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0707193.
- Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h102. doi: 10.1136/bmj.h102.
- Farrar D, Simmonds M, Bryant M et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(6): e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557.
- Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context* 2018; 7: 1–21. doi: 10.7573/dic.212523.

Doručeno do redakce: 20. 8. 2018

Přijato po recenzi: 28. 8. 2018

MUDr. Ondřej Krystyník
www.fnol.cz
ondrej.krystynik@fnol.cz